基础研究 文章编号：0253-3626(2009)10-1309-04

初诊 T2DM 伴肥胖患者血浆 Chemerin 水平升高

庞久高[1]，朱 伟[2]，杨刚毅[2]，刘 颖[2]，李 伶[3]，陈文雯[2]

（1. 重庆医科大学附属第二医院内分泌实验室；2. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科，重庆 400010；3. 重庆医科大学检验系临床生化教研室，重庆 400016）

【摘 要】目的：探讨初诊 2 型糖尿病（Type 2 diabetics，T2DM）伴肥胖患者血浆 Chemerin 水平变化及其与体重指数（Body mass index，BMI）、腰臀比（Waist hip ratio，WHR）、血脂、血糖、血浆胰岛素水平等的关系。方法：采用酶联免疫法测定了初诊 T2DM 非肥胖患者（Type 2 diabeics not with obesity，T2DM-nonob）、初诊 T2DM 伴肥胖患者（Type 2 diabetics with obesity，T2DM-ob）、正常糖耐量非肥胖者（Normal glucose tolerance not with obesity controls，NGT-nonob）和正常糖耐量肥胖者（Normal glucose tolerance with obesity controls，NGT-ob）血浆 Chemerin 水平，并分析了血浆 Chemerin 水平与 BMI、WHR、血脂、血糖、血浆胰岛素、胰岛素抵抗指数（HOMA insulin resistance index，HOMA-IR）等的关系。结果：T2DM 伴肥胖组血浆 Chemerin 水平明显高于 T2DM 不伴肥胖组和 NGT 不伴肥胖组[(73.3 ± 9.5) μg/L vs (65.3 ± 13.4) μg/L vs (58.5 ± 19.5) μg/L，$P<0.01$ 和 $P<0.05$)]，NGT 伴肥胖对照组血浆 Chemerin 水平明显高于 NGT 不伴肥胖对照组[(72.0 ± 15.2) μg/L vs (58.5 ± 19.5) μg/L，$P<0.05$]；胰岛素抵抗组（Insulin resistance，IR）Chemerin 水平明显高于胰岛素敏感组（Insulin sensitive，IS）[(70.7 ± 9.6) μg/L vs (61.7 ± 19.1) μg/L，$P<0.01$]。多元回归分析结果表明 WHR、体内脂肪百分比（Visceral fat %，FAT%）分别是影响血浆 Chemerin 水平的独立相关因素。结论：血浆 Chemerin 水平的改变与肥胖相关因素和胰岛素抵抗等有关，并可能参与了肥胖、胰岛素抵抗和 T2DM 的发生和发展。

【关键词】Chemerin；糖尿病；2 型；肥胖；胰岛素抵抗

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-01-15

The lever of plasma chemerin increased in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus obese patients

PANG Jiu-gao, et al

(*Department of Endocrinology Laboratory, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the changes of plasma Chemerin level and the relationship between plasma Chemerin and body mass index(BMI), waist hip ratio(WHR), blood lipids, blood glucose, plasma insulin levels as well as other factors in newly diagnosed type 2 diabetic patients (T2DM) with obesity. *Methods*: Plasma Chemerin level was assayed by ELISA in the T2DM with obesity(T2DM-ob), T2DM not with obesity (T2DM-nonob), normal glucose tolerance controls with obesity (NGT-ob) and normal glucose tolerance controls not with obesity (NGT-nonob).The relationship between plasma Chemerin level and BMI, WHR, blood lipids, plasma glucose, plasma insulin, HOMA-insulin resistance index (HOMA-IR)were also analyzed. *Results*: Plasma Chemerin levels in T2DM-ob were significantly increased compared with T2DM-nonob and NGT-nonob controls.[(73.3 ± 9.5) μg/L vs (65.3 ± 13.4) μg/L vs (58.5 ± 19.5) μg/L], $P<0.01$ 和 $P<0.05$)], Plasma Chemerin levels in NGT-ob controls were significantly increased compared with NGT-nonob controls[(72.0 ± 15.2) μg/L vs (58.5 ± 19.5) μg/L，$P<0.05$]；Plasma Chemerin levels in insulin resistant group (IR) were significantly increased compared with insulin sensitive group(IS) [(70.7 ± 9.6) μg/L vs (61.7 ± 19.1) μg/L，$P<0.01$]. Multiple regression analysis showed that WHR, FAT% were independent related factors influencing plasma Chemerin levels. *Conclusion*: The change of Chemerin level was associated with obesity related factors and insulin resistance, and it may contribute, in part, to the pathogenesis of obesity, insulin resistance and T2DM.

【Key words】Chemerin; Diabetic mellitus; Type 2; Obesity; Insulin resistance

脂肪组织作为一个重要的内分泌器管已经得到认可，它能分泌多种与机体能量代谢有关的细胞因子和激素。这些细胞因子在肥胖、胰岛素抵抗（Insulin resistance，IR）及 2 型糖尿病（Type 2 diabe，

作者介绍：庞久高（1950- ），男，主管技师，研究方向：内分泌代谢。

通讯作者：杨刚毅，男，教授，E-mail：gangyiyang@yahoo.com.cn。

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：30771037 和 30370671）；国家教委春晖计划资助项目（编号：2003-56）。

T2DM)发病机制中具有重要作用,并越来越受到重视[1,2]。Chemerin 是新近发现的脂肪细胞因子新成员,有研究表明 Chemerin 及其受体(CMKLR1)在肥胖小鼠白色脂肪中有高水平的表达,在由 3T3-L1 细胞分化的成熟的脂肪细胞中 Chemerin 有较高的表达[3],这些研究暗示着 Chemerin 在一些代谢综合征的发生发展中可能发挥着一定的作用,但其确切的生理作用,目前并不是十分清楚。本研究旨在通过探讨 Chemerin 在 T2DM 伴肥胖患者血浆中的水平变化及其与血压、BMI、血糖、血浆胰岛素水平、血脂等的关系,从而为阐明在 IR 发生发展中的作用提供一定的实验依据。

1 对象和方法

1.1 对象

来自本院门诊、住院病人和健康体检者共 141 例受试对象分为 4 组:初诊 T2DM 组(T2DM),共 48 例(男 23 例,女 25 例),平均年龄(51 ± 10)岁;初诊 T2DM 伴肥胖组(T2DM-ob),共 33 例(男 19 例,女 14 例),平均年龄(54 ± 12)岁;正常糖耐量非肥胖组(NGT),共 44 例(男 13 例,女 31 例),平均年龄(51 ± 12)岁;正常糖耐量肥胖组(NGT-ob),共 16 例(男 9 例,女性 7 例),平均年龄(51 ± 13)岁。T2DM 根据 1999 年 WHO 的诊断标准[空腹血糖(FBG)≥7.0 mmol/L,负荷后 2 h 血糖(2 hPBG)≥11.1 mmol/L]确诊。肥胖诊断标准根据 1999 年世界卫生组织亚太地区诊断标准 [体重指数 (BMI)≥25 kg/m²] 确诊。NGT 组均经 OGTT 证实为正常糖耐量。所有患者受试前均未采用胰岛素治疗和服用任何降糖药物。各组均排除了心、肝、肾等脏器疾病及其它内分泌疾病。NGT 组均无糖尿病及高血压家族史,并于一月内未服任何药物。初诊 T2DM 组亦无高血压家族史。

1.2 方法

1.2.1 标本的收集 患者隔夜 14 h 采集空腹静脉血,口服 75 g 葡萄糖后 2 h 再次采集静脉血,离心分离血浆 2 份,一份立即测定血糖、血脂、血浆胰岛素和 FFA、HbA_{1c} 等,另一份加入抑肽酶(10 U/ml)冻存于 -70℃冰箱,用于血浆 Chemerin 水平测定。

1.2.2 主要试剂与测定方法 血浆胰岛素测定采用放射免疫法(中国原子能科学研究院药盒);血浆 FFA 测定采用酶法 (英国 RANDOX 公司药盒);HbA_{1c} 测定采用高压液相法 (美国 Bio-Rad 药盒); 血浆葡萄糖测定血脂测定采用酶法 (浙江东瓯生物工程有限公司药盒)。Chemerin 测定采用 ELISA 法 (Chemerin 为美国 R&D Systems 公司药盒)。Chemerin 抗体为小鼠抗人 Chemerin 单克隆抗体,与人 Chemerin 有完全交叉反应,与血浆胰岛素、瘦素、脂联素、抵抗素等肽类激素无交叉反应,线性范围 0.031 ~ 2 ng/ml,批内差异 4.7%,批间差异 8.0%。体内脂肪百分比(FAT%)使用 TBF-410 体脂分析仪测定。

1.2.3 统计学分析 数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组内比较采用独立样本 t 检验,组间比较采用方差分析。指标间的关系判定采用直线相关分析及多元回归分析。所有统计数据由 SPSS13.0 软件处理完成。BMI= 体重(kg)/ 身高²(m²),WHR= 腰围 / 臀围,$HOMA_{-IR}$= 空腹血糖(Fast plasma glucose, FPG)× 空腹胰岛素(Fast plasma insulin, FINS)/22.5,胰岛 β 细胞分泌指数 (HOMA-β cell secretion index, HOMA-IS) = (20 × FINS)/(FPG-3.5)。

2 结 果

2.1 临床与生化特征

各组间年龄、身高、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 等均无明显差异。T2DM-ob 组体重、BMI、FAT%、WHR、甘油三酯(Triglyeride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)均明显高于 T2DM 组和 NGT 组(均 $P<0.01$ 和 $P<0.05$)。T2DM-ob 组收缩压 (Sytolic blood pressure, SBP)、舒张压 (Distolic blood pressure, DBP) 明显高于 T2DM 组。两 T2DM 组胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显高于 NGT 组,T2DM-ob 组 HOMA-IR 高于 NGT-ob 组。NGT-ob 组体重、BMI、WHR、FAT%均明显高于 NGT 组($P<0.01$, 表 1)。

2.2 各组血浆 Chemerin 水平比较

T2DM-ob 组血浆 Chemerin 水平明显高于T2DM 组和 NGT 组 [(73.3±9.5) μg/L vs (65.3±13.4) μg/L vs (58.5±19.5) μg/L, $P<0.01$ 和 $P<0.05$)],NGT-ob 组血浆 Chemerin 水平明显高于 NGT 组 [(72.0±15.2) μg/L vs (58.5±19.5) μg/L, $P<0.05$)。胰岛素抵抗(Insulin resitance, IR)人群的血浆 Chemerin 浓度明显高于胰岛素敏感(Insulin sensitive, IS)人群。

2.3 相关性分析

空腹血浆 Chemerin 水平与体重、DBP、FAT%、BMI、WHR、TG、FBG、糖负荷后 2 h 血糖(2 h plasma glucose after glucose load, 2 h PBG)、糖负荷后 2 h 胰岛素(2 h plasma insulin after glucose load, 2 h PINS)、HOMA-IR、糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin A1c, HbA1C)呈明显正相关(r=0.21, r=0.38, r=0.22,

表 1 各组一般临床指标和 Chemerin 浓度比较($\bar{x}\pm s$)

例数 n	44	16	48	33
年龄	51 ± 12	51 ± 13	51 ± 10	54 ± 12
身高 (cm)	158.6 ± 7.1	160.5 ± 9.6	158.0 ± 10.2	160.7 ± 8.5
体重 (kg)	54.7 ± 7.4	72.0 ± 11.6 ##**	56.0 ± 9.2	70.1 ± 8.0 ##**
腰围 (cm)	77.2 ± 7.4	93.6 ± 5.6 ##**	80.5 ± 7.5	92.9 ± 6.7 ##**
臀围 (cm)	93.4 ± 5.8	100.9 ± 8.1 ##**	91.7 ± 6.1	101.9 ± 8.1 ##**
SBP (mmHg)	122.7 ± 14.1	123.3 ± 8.8	117.0 ± 12.3	123.5 ± 17.3*
DBP(mmHg)	75.6 ± 7.7	79.8 ± 5.2 *	74.2 ± 7.3	80.3 ± 8.9 *
FAT(%)	26. 2 ± 6.5	38.8 ± 9.2 ##**	27.2 ± 5.5	39.0 ± 12.4 ##**
BMI (kg/m^2)	21.65 ± 1.91	27.8 ± 2.5 ##**	22.3 ± 1.9	27.1 ± 1.9 ##**
WHR	0.83 ± 0.05	0.93 ± 0.08 ##**	0.88 ± 0.06 ##	0.92 ± 0.05 ##**
TG (mmol/L)	1.14 ± 0.54	1.22 ± 0.36	1.54 ± 0.94	2.20 ± 1.15 ##*$$
TC (mmol/L)	4.39 ± 0.95	4.42 ± 0.55	4.68 ± 1.05	4.91 ± 1.20 ##
HDL-C (mmol/L)	1.35 ± 0.33	1.21 ± 0.25	1.33 ± 0.33	1.11 ± 0.24 ##**
LDL-C (mmol/L)	2.59 ± 0.72	2.50 ± 0.50	2.64 ± 0.91	2.81 ± 1.02
FFA (μmol/L)	0.59 ± 0.25	0.66 ± 0.32	0.75 ± 0.30 #	0.71 ± 0.33
FPG (mmol/L)	5.4 ± 0.4	5.5 ± 0.4	10.9 ± 4.9	9.8 ± 3.8 $$##
2 hPG (mmol/L)	6.1 ± 1.1	6.1 ± 1.2	19.8 ± 8.7	18.0 ± 6.0 $$##
FINS (mU/L)	8.0 ± 4.0	11.1 ± 5.1	8.5 ± 6.4	11.7 ± 5.8 #
2 hPINS (mU/L)	34.1 ± 22.9	42.4 ± 20.9	45.1 ± 38.5	57.4 ± 41.6 #
HOMA-IR	2.0 ± 1.0	2.7 ± 1.2	3.9 ± 2.9 ##	5.3 ± 3.8 $$##
HOMA-IS	80.6 ± 33.9	108.5 ± 48.4	29.4 ± 21.0 $$##	55.0 ± 42.8 #*$$
HbA_{1c} (%)	5.6 ± 0.4	5.5 ± 0.4	9.0 ± 3.3	8.6 ± 2.2 $$##
Chemerin (μg/L)	58.5 ± 19.5	72.0 ± 15.2 #	65.3 ± 13.4	73.3 ± 9.5 ##*

与 T2DM-nonob 组比较,*$P<0.05$,** $P<0.01$;与 NGT-ob 组比较:vs,$ $P<0.05$,$$ $P<0.01$;与 NGT-nonob 组比较:#$P<0.05$,## $P<0.01$

$r=0.30$,$r=0.33$,$r=0.41$,$r=0.25$,$r=0.20$,$r=0.22$,$r=0.19$,$r=0.22$, $r=0.23$,$P<0.01$ 和 $P<0.05$),其中糖尿病组空腹血浆 Chemerin 水平与 WHR、TG 呈正相关关系,($r=0.23$,$r=0.26$ $P<0.05$);正常糖耐量组空腹血浆 Chemerin 水平与 DBP、FAT%、BMI、WHR 呈正相关关系,($r=0.32$,$r=0.38$,$r=0.43$,$r=0.48$ $P<0.01$ 和 $P<0.05$);以 Chemerin 浓度为应变量,以年龄、血压、BMI、WHR、FAT%、FBG、2 hPBG、FINS、2 hPINS、TG、TC、HDL-C、LDL-C、游离脂肪酸 (Free fatty acids, FFA)、HOMA-IR、HOMA-IS 、HbA1C 等为自变量进行多元回归分析,结果表明 WHR、FAT%分别是影响血浆 Chemerin 水平的独立相关因素。Logistic 逐步回归分析表明,控制年龄、性别、血压、血脂等因素后血浆 Chemerin 水平与 T2DM 的发生无明显相关,而与肥胖显著相关。

3 讨 论

Chemerin 是新近发现的一种脂肪细胞因子,分子量为 16 kD,其受体 ChemerinR 23,一种孤儿 G 蛋白偶联受体。Chemerin 在幼稚型树突状细胞,巨噬细胞及 3T3L1 脂肪细胞中高表达,作为抗原呈递细胞聚集的特异趋化因子,在控制炎症和创伤及免疫反应中发挥着重要作用[4]。Chemerin 在调节脂肪细胞的分化和代谢以及脂肪组织胰岛素敏感性方面也有重要作用[5,6]。然而,Chemerin 的确切生理作用目前并不十分清楚。为进一步探讨 Chemerin 在肥胖和 T2DM 发生发展中的可能作用,本研究测定了糖尿病和肥胖人群血浆 Chemerin 水平,并与正常对照进行了比较,同时分析了血浆 Chemerin 与其它代谢和生化指标的关系。结果表明 T2DM-ob 组血浆 Chemerin 水平明显高于 T2DM 组和 NGT 组,NGT-ob 组血浆 Chemerin 水平明显高于 NGT 组,这与国外研究结果相似[7],提示血浆 Chemerin 水平变化与肥胖的和 IR 的发生和发展有一定的关系。尽管本

研究中 T2DM 患者血浆 Chemerin 水平与 NGT 组没有明显差异，但在 T2DM 组较 NGT 组有升高的趋势，说明糖脂代谢紊乱对 T2DM 患者的血浆 Chemerin 水平具有一定的影响。该结果显示肥胖人群的 Chemerin 浓度高于非肥胖人群，提示血浆 Chemerin 水平变化与肥胖的发生和发展有一定的关系。尽管本实验结果中血浆 Chemerin 水平在 T2DM 伴肥胖组患者与 NGT 伴肥胖组患者间无明显差异，在 T2DM 不伴肥胖组患者与 NGT 不伴肥胖对照组间也无明显差异，但是 T2DM 伴肥胖组患者和 T2DM 不伴肥胖组患者的血浆 Chemerin 水平分别较之 NGT 伴肥胖对照组和 NGT 不伴肥胖对照组有升高的趋势，提示脂代谢紊乱、肥胖对 T2DM 患者的血浆 Chemerin 水平是有影响的。糖尿病患者常常都伴有高脂血症，肥胖也是糖尿病发病的一大危险因素，可见糖尿病和肥胖之间是相互影响的，本实验结果也证实了这一点。

本研究线性相关分析发现：空腹血浆 Chemerin 水平与体重、腰围、DBP、FAT%、BMI、WHR、TG、FPG、2 hPG、2 hPINS、HOMA-IR、HbA_{1C} 呈明显正相关，多元回归分析结果表明 WHR、FAT%分别是影响血浆 Chemerin 水平的独立相关因素，这也进一步提示 Chemerin 与糖脂代谢紊乱和肥胖有重要的关系。尤其是 Chemerin 水平与 WHR、FAT%显著的相关性，反映了 Chemerin 与内脏脂肪之间存在更为紧密的联系，即腹型肥胖明显者，血浆 Chemerin 水平升高越明显，同时也反映它与胰岛素抵抗的主要特征腹型肥胖有重要关联。有关 Chemerin 水平与胰岛素浓度的关系，目前的研究结果尚未明确。本研究结果显示：IR 人群的血浆 Chemerin 浓度明显高于 IS 人群，相关性分析显示空腹血浆 Chemerin 水平与 2 h PINS、HOMA-IR 有明显的正相关关系。有研究表明，在 3T3-L1 脂肪细胞中 Chemerin 可以通过胰岛素信号传导而增强胰岛素刺激性糖摄取[6]，这提示 Chemerin 可以调节脂肪组织的胰岛素敏感性，如果根据该研究分析，Chemerin 可以增加胰岛素的敏感性，那么随着 Chemerin 浓度的增加，胰岛素的浓度应该下降。但是本试验显示，Chemerin 的浓度与胰岛素呈正相关关系。我们初步估计，这结果可能是因为，在糖尿病和胰岛素抵抗的病理状态下，需要更多的 Chemerin 来调节胰岛素的敏感性。目前对于 Chemerin 与胰岛素的关系只是猜测，究竟机制如何，仍需要进一步研究。本研究中血浆 Chemerin 水平与 DBP 也有明显的正相关关系，与国外的一些研究结果相似，提示血压可能是调节血浆 Chemerin 浓度的因素之一。

总之，本文结果初步揭示 Chemerin 与机体脂代谢有重要关系，在肥胖、IR 糖尿病发生发展可能发挥着一定的作用，并有可能成为肥胖及糖尿病治疗的新靶点。尽管获得了上述这些结果，但 Chemerin 的确切生理功能并不十分清楚，目前它们在人类糖尿病发生中的作用的相关报道较少，尚需进一步对其进行研究，尤其是它在人类的生理功能是值得研究的课题。

参 考 文 献

[1] McGarry J D. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes[J].Diabetes,2001,50(2s):6-7.

[2] 李 伶，杨刚毅. 脂代谢紊乱和脂肪细胞因子与胰岛素抵抗[J]. 中国糖尿病杂志,2007,15(3):129-131.

[3] Taskinen M R. Diabetic dyslipidaemia:from basic research to clinical practice[J]. Diabetologia,2003,46(6):733-743.

[4] Zabel B A,Allen S J,Kulig P, et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades[J]. J Biol Chem,2005, 280(41): 34661-34666.

[5] Jocken J W,Langin D,Smit E, et al. Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state[J]. J Clin Endocrinol Metab,2007,92(6):2292-2299.

[6] Takahashia M, Takahashia Y, Takahashi K, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes[J]. FEBS Letters,2008, 582(5): 573-578.

[7] Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J,et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome[J]. Endocrinology,2007,148(10): 4687-4694.

（责任编辑：关蕴良）